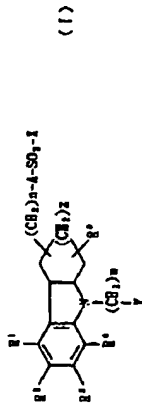


【0003】一般式 (I)
【0004】



【0005】式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 及び R^5 は同一もしくは相異なる、且つ水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシ、ヒドロキシ

またはトリフルオロメチル基を有するか、式-S(O) $_2$ R $_2$ の基を有し、ここに R^1 は炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルキルまたはその一部に

対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロメチルで置換される炭素原子6~10個を有するアリアルを有し、そして w は0、1または2の数を表わす

か、各々の場合に炭素原子10個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルコキシもしくはアルコシカルボニルまたはベンジロキシを有するか、式-NR 1 R 2 の基を有し、ここに R^1 及び R^2 は同一もしくは相異なる

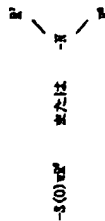
且つ水素、各々の場合に炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルキルまたはアシルを有するか、または炭素原子6~10個を有するアリアルを有

すか、炭素原子3~8個を有するシクロアルキルを有すか、炭素原子6~10個を有するアリアルを有すか、各々の場合に炭素原子10個までを有し、脂肪ハロ

ゲン、ヒドロキシ、カルボニル、シアノ、炭素原子6~10個を有するアリアル、各々の場合に炭素原子8個

までを有するアルコキシもしくはアルコシカルボニルまたは式

【0006】
【化5】



の基で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝状の炭素原子8個までを有するアルコキシ、フェノキシまたは R^1, R^2 及び R^3 が上記の意味を有する式-NR 1 R 2 もしくは-NH-SO $_2$ - R^1 の基を有すか、或いは炭素原子6~10個を有するアリアル、各々の場合に炭素原子8個

D及びEは上記の意味を有し、

Yは式-CO-O-Gの基を有し、ここにGはヒドロキシ、炭素原子8個までを有するアルコキシ、フェノキシまたは R^1, R^2 及び R^3 が上記の意味を有する式-NR 1 R 2 もしくは-NH-SO $_2$ - R^1 の基を有すか、或いは炭素原子6~10個を有するアリアル、各々の場合に炭素原子8個

までを有するアルコキシもしくはアルコシカルボニルまたは式-NR 1 R 2 の基を有し、ここに R^1 は炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルキルまたはその一部に

対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロメチルで置換される炭素原子6~10個を有するアリアルを有し、そして w は0、1または2の数を表わす

か、各々の場合に炭素原子10個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルコキシもしくはアルコシカルボニルまたはベンジロキシを有するか、式-NR 1 R 2 の基を有し、ここに R^1 及び R^2 は同一もしくは相異なる

且つ水素、各々の場合に炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルキルまたはアシルを有するか、または炭素原子6~10個を有するアリアルを有すか、炭素原子3~8個を有するシクロアルキルを有すか、炭素原子6~10個を有するアリアルを有すか、各々の場合に炭素原子10個までを有し、脂肪ハロ

ナンチオマー)、または鏡及び錯像として単独しない

(ジアステレオマー)か、かゝる立体異性体で存在する。本発明は対称性及びラセミ形の両方並びにジアステレオマー混合物に関する。ジアステレオマーのようなラセミ形は公知の方法で立体異性的に均一な成分に分離し得る [E. L. エリエル (Elie), 炭素化合物の立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds), マツ

クロン・ヒル (McGraw Hill), 1962参照]。*

【0010】更に部分異性体も生じ得る。本発明は個々の異性体及びその混合物の両方に関する。【0011】炭素置換されたインドールスルホンアミドの異性体形を下記の例により示す:

a) シクロアルカノ [b] インドールスルホンアミド

【化7】

(I)

(II)

(III)

(IV)

(V)

(VI)

(VII)

(VIII)

(IX)

(X)

(XI)

(XII)

(XIII)

(XIV)

(XV)

(XVI)

(XVII)

(XVIII)

(XIX)

(XX)

(7) O-NH₂SO₂-R¹の製造の場合、エステルまたは酸のいずれかを通常の活性化後に適当ならば触媒の存在下で一般式 (Xa) 及び (Xb) (0027) (化11)

塩基 R¹ (Xa) NH₂SO₂-R¹ (Xb) 式中、R¹、R²及びR³は上記の意味を有する、のアミンまたはスルホンアミドと反応させるか、[B] 一般式 (X1) (0028) (化12)

10 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY¹は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

20 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY²は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

* [0031] 式中、z、n、A、R¹及びXは上記の意味を有する、のシクロアルカンスルホンアミドと反応させ、酸 (Y=COOH) の製造の場合、エステルまたはシアノ基を常法により加水分解し、エステル (Y=C₁-C₄-アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル) の製造の場合、酸を常法により適当ならば触媒の存在下にて、適当ならば不活性溶媒中で適当なアルコールと反応させるか、またはエステルを常法によりエステル転移させ、アミド及びアシルスルホンアミド (Y=-CONR¹R², -CO-NH₂SO₂-R¹) の製造の場合、エステルを直接反応させるか、または酸を通常の活性化後に適当ならば触媒の存在下にて一般式 (Xa) 及び (Xb) のアミンまたはスルホンアミドと反応させ、Yがテトラゾール環を表わす場合、シアノ化合物 (Y=CN) をトリエチルアミン塩の存在下でアジ化ナトリウムと反応させるか、或いは [C] 式-D、-E-O-Lまたは-E-Dの基を常法により、例えば酸塩または誘導子誘導塩により一般式 (1a) (0032) (化14)

10 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY¹は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

20 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY²は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

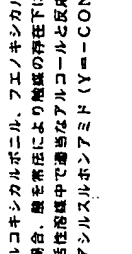
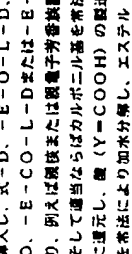
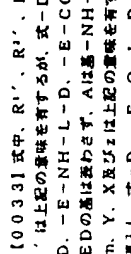
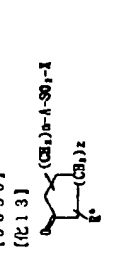
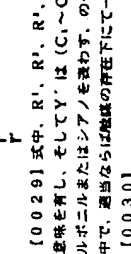
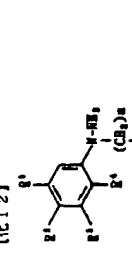
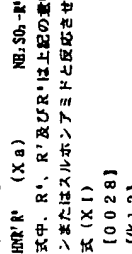
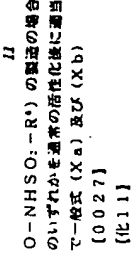
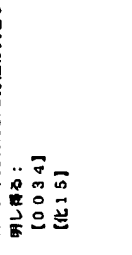
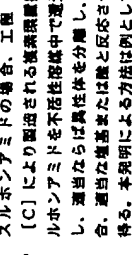
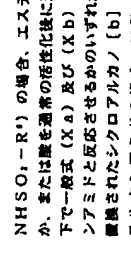
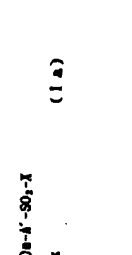
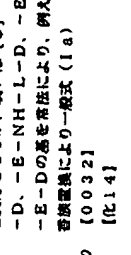
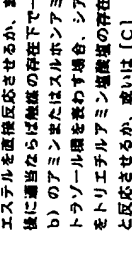
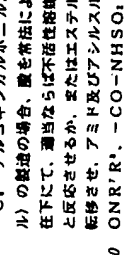
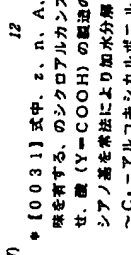
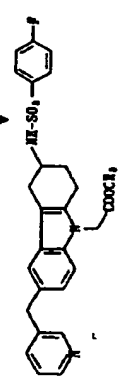
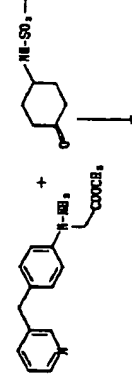
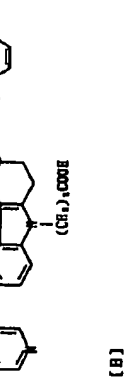
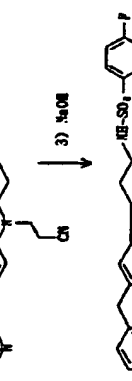
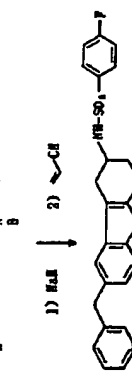
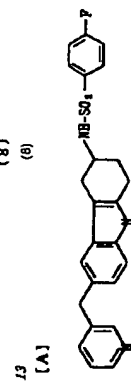
40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

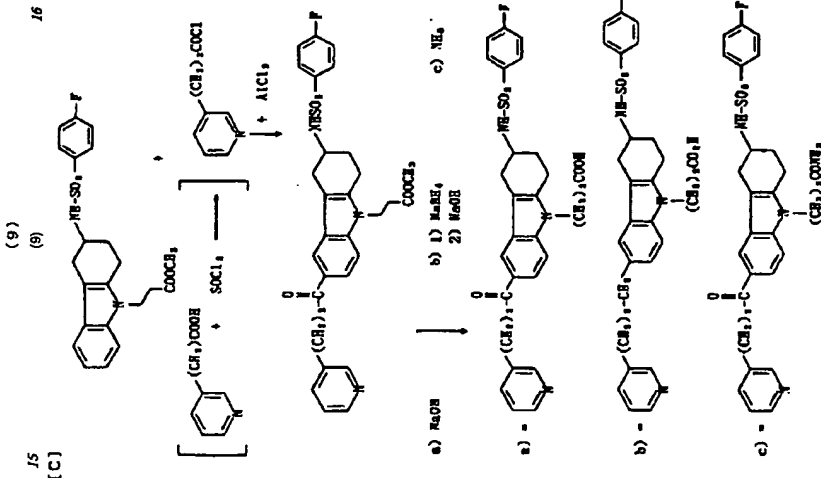
40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)

40 式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有し、そしてY³は (C₁-C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを有する、の化合物を不活性溶媒中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11) (0030) (化13)





【0036】本発明による工程 [A] 及び [B] に対する溶媒は水及び反応条件下で変化する性質の溶媒である。これらのものには好ましくは塩素化された炭化水素、例えばクロロホルムまたは塩化メチレン、アルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノール、エーテル例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリコールモノメチルエーテルまたはグリコールジメチルエーテル、炭化水素例えばベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサンまたは塩化脂肪、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルトリリン酸トリアミド、酢酸エチル、アセトニトリルまたはピリジンが含まれる。また上記の溶媒の混合物も使用し得る。

【0037】本発明による工程 [A] 及び [B] に対する溶媒は通常の塩素化溶媒であり得る。これらのものには好ましくはアルコール金属及びアルカリ土金属水酸化

【0038】本発明による工程 [A] 及び [B] は一般に0〜150℃、好ましくは0〜100℃の温度範囲で行う。

【0039】一般に、工程 [A] 及び [B] は常圧で行

う。しかしながらまた、減圧または昇圧下で行うこともできる (例えば0.5〜5バール)。

【0040】エステル加水分解は常法により、不活性溶媒中でエステルを通常の塩基で処理することにより行い、その後に最初に至じる塩基を除去することにより通常のカルボン酸に転化することができ。

【0041】加水分解に用いる塩基は通常の無機塩基である。これらのものには好ましくはアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土金属水酸化物例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムもしくは水酸化バリウム、またはアルカリ金属炭酸塩例えば炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムが含まれる。

【0042】加水分解に用いる溶媒は水または加水分解に通常である有機溶媒である。これらのものには好ましくはアルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールもしくはブタノール、またはエーテル例えばテトラヒドロフランもしくはジエチルエーテル、あるいはジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドが含まれる。アルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールが特に好ましい。また挙げられた溶媒の混合物を用いることができる。

【0043】加水分解は一般に0〜140℃、好ましくは20〜100℃の温度範囲で行う。

【0044】加水分解は一般に常圧で行う。しかしながらまた、減圧または昇圧下で行うこともできる (例えば0.5〜5バール)。

【0045】加水分解を行う場合、塩基は一般にエステル1モルに対して1〜5モル、好ましくは1〜2モルの量で用いる。反応体の等モル量を常に好適に用いる。

【0046】反応を行う場合、本発明による化合物のカルボキシレートは第1工程において単離し得る中間体として生成される。本発明による化合物がキシレートとなる通常の無機塩基で処理することにより得られる。これらのものには炭酸塩例えば炭酸、炭化水素、炭酸またはリン酸が含まれる。この場合にカルボン酸の製造においてカルボキシレートの塩化なしに第2工程における加水分解からの塩基性反応混合物を酸性にすることが有利であることが分つた。次に鹽基は常法により単離し得る。塩基性混合物の場合、これらの混合物と無機塩基との塩はカルボキシレートの塩基を上記の鹽基で処理することによっても得ることができ。

【0047】鹽基は常法により、鹽基を溶媒の下にて適当な量に上記の溶媒の1つの中で適当なアルコールと反応させることによりエステル化する。好ましくは、このアルコールを炭酸としても用いる。

【0048】使用し得る無機塩基は炭酸塩例えば炭酸または無機塩化物例えば塩化チオニルである。

【0049】一般に、反応体1モルに対して、0.01〜1、好ましくは0.05〜0.5モルの酸を用いる。

【0050】アミド化は上記の溶媒の1つ、好ましくはアルコール例えばエタノールまたはメタノール中で0〜50℃、好ましくは10〜30℃の温度範囲及び常圧で行う。

【0051】エステル化及びアミド化は共に適当ならば対応する酸から塩化チオニル、三氯化リン、五氯化リン、三臭化リンまたは塩化オキシリルとの反応により調製し得る炭酸ハロゲン化塩化物性酸 (1, Y=CO-Halogen) を介して進行し得る。

【0052】適当なリイズ鹽はBF₃、ハロゲン化アルミニウム例えばAlCl₃、ZnCl₂またはAlBr₃である。BF₃及びAlCl₃が好ましい。

【0053】一般式 (VII) の化合物は新規であり、そして一般式 (XIII)

【0054】

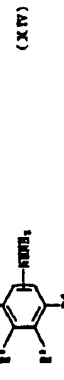
【化17】



【0055】式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有する。R¹、R²、R³及びR⁴は2位炭素原子において、最初は鹽の存在下で炭酸ナトリウム、続いて炭酸水素ナトリウムを用いて対応する一般式 (XIV)

【0056】

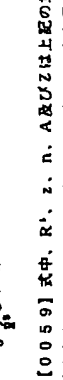
【化18】



【0057】式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有する。R¹、R²、R³及びR⁴は2位炭素原子において、最初は鹽の存在下で炭酸ナトリウム、続いて炭酸水素ナトリウムを用いて対応する一般式 (XV)

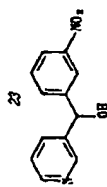
【0058】

【化19】



【0059】式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有する。R¹、R²、R³及びR⁴は2位炭素原子において、最初は鹽の存在下で炭酸ナトリウム、続いて炭酸水素ナトリウムを用いて対応する一般式 (XVI)

(13)



【0093】文獻 [R. N. カーデ (Carde), P. C. ヘイズ (Hayes), G. ジョーンス (Jones) 及び C. J. クリフ (Cliff), J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1981, 1132] と同様、加水エーテル 90 ml 中の 3-プロモビリン 3.0 g (18.9.8 ミリモル) を 70℃ でエーテル中の n-ブチルリチウムの 2.5 モル当量 6.4 ml と反応させ、続いて混合物を添加が完了した後に 5 分間攪拌し、次に加水エーテル 100 ml 中の 3-プロモビリン 3.0 g (18.9.8 ミリモル) の溶液を逐次しながら加えた。続いて反応混合物を 70℃ で 2 時間及び室温で 2 時間攪拌し、次に水及び 40% 硫酸水素ナトリウムと一緒に、次に有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そしてロータリーエバポレーター中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、メルク、40~63 μm、溶媒: 最初にトルエン/酢酸エチル=1:1、後に 1:4) により生成物 2.1.3 g (92.5 ミリモル) が生じた。

【0094】TLC (トルエン: 酢酸エチル=1:4) Rf=0.22

実例 1.1

3-(3-アミノベンジル)-ピリジン

【0095】

【化 22】



【0096】実例 1.1 からの化合物 14.85 g (64.5 ミリモル) を常圧下にて蒸留してエーテル 50 ml 及び濃塩酸 18 ml 中でパラジウム (動物性炭素上 10%) 7.4 g 上にて H₂ で水素化した。18 時間後、酸

(13) 特開平 4-257578

24

紙を濾別し、溶液を 25% アンモニア水溶液を用いて pH 10 に調整し、そして得られた混合物をロータリーエバポレーター中で乾燥するまで濃縮した。固体をエーテル: エーテル=4:1 と十分に攪拌し、濾別し、そして濾液を蒸発させた。

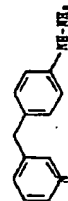
【0097】収量: 10.21 g (55.4 ミリモル) TLC (ジクロロメタン: メタノール=10:1) Rf=0.61

実例 IV

3-(4-ヒドロキシベンジル)-ピリジン

【0098】

【化 23】



【0099】3-(4-アミノベンジル)-ピリジン (ヨーロッパ特許 69,521 号) 6.8 g (36.9 ミリモル) を濃塩酸 9.2 ml 及び水 1.2 ml に溶解し、溶液を 5℃ に冷却し、そして水 17 ml 中の濃硫酸 2.55 g (36.9 g) の溶液と反応させた。続いて反応混合物を 0~6℃ で 30 分間攪拌し、次に室温で水酸化ナトリウムを用いて pH 値を 6.5 の pH 値に調整された 40% 硫酸水素ナトリウム溶液 120 g に逐次しながら加えた。次に混合物を室温で 4 時間濃縮させ、その際に 6.5 の pH 値を常に保持させた。混合物を冷却し、そして水酸化ナトリウム溶液 120 ml 中に注ぎ、次に pH 値を 12 に調整した。ジクロロメタンを用いる抽出及び乾燥を用いる乾燥後、混合物をロータリーエバポレーター中で濃縮し、そして生成物 4.66 g (23.4 ミリモル) が得られた。

【0100】TLC: (トルエン: アセトン=2:1) Rf=0.50

表 1 に示す化合物が実例 IV と同様を得られた:

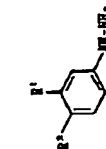
【0101】

【表 1】

特開平 4-257578

25

(14)



実例 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
V	H	-CH ₃	-CH ₃	0.33 ^{a)}
VI	-CH ₃	-CH ₃	H	0.41 ^{a)}
VII	H	-CH ₃	-CH ₃	0.50 ^{a)}
VIII	H	-CH ₃	-CH ₃	0.46 ^{b)}
IX	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0.22 ^{c)}

a) (トルエン: アセトン=2:1)

b) (ジクロロメタン: メタノール=10:1)

c) (酢酸エチル: トルエン=4:1)

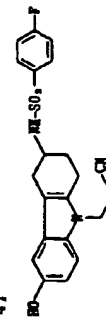
【0102】実例 X

9-(2-シアノエチル)-6-ヒドロキシ-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド

4-チトラヒドロカルバゾール

【0103】

【化 24】



30

【0104】9-(2-シアノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド - 6-ヒドロキシ-1,2,3,4-チトラヒドロカルバゾール 17.18 g (40.2 ミリモル) を室温下にてジクロロメタン 200 ml に溶解し、そして 78℃ でジクロロメタン中の三氯化ホウ素の 1M 溶液 9.25 ml と反応させた。混合物を 78℃ で 30 分間攪拌し、30 分間、わたつて室温に戻し、続いて 1 時間攪拌した。この後、このものを水 1.5 l を用いて加水分解し、そして 2 N 硫酸を用いて pH 1 に調整した。水和を酢酸エチルを用いて抽出し、そして硫酸ナトリウムを用いて有機相を乾燥することにより粗製生成物が生じ、ロータリーエバポレーター中の濃縮の後、このものをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、メルク、40~63 μm、トルエン: 酢酸エチル=3:2) により精製した。

【0105】TLC (トルエン: 酢酸エチル=3:2) Rf=0.39

50 TLC: Rf=0.59 (トルエン: 酢酸エチル=1:1)

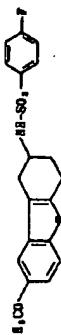
同様にセミ活性 6-ヒドロキシ誘導体を対応するカルボン酸から対応して得ることができた:

50 TLC: Rf=0.59 (トルエン: 酢酸エチル=1:1)

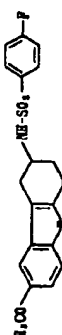
同様にセミ活性 6-ヒドロキシ誘導体を対応するカルボン酸から対応して得ることができた:

50 TLC: Rf=0.59 (トルエン: 酢酸エチル=1:1)

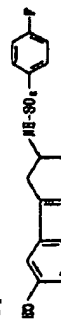
1) 実施例XII
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-メ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0109]
[化26]



10 【0110】 表題の化合物を後に示す実施例XVIの方法と同様に製造した。
【0111】 Rf=0.32 (トルエン：酢酸エチル=4:1)
実施例XVII
9-(2-シアノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0112]
[化27]

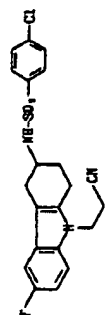


【0113】 表題の化合物を後に示す実施例XIVの方法と同様に製造した。
【0114】 Rf=0.22 (トルエン：酢酸エチル=4:1)
実施例XV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-ヒドロキシ-9-(2-カルボキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0115]
[化28]

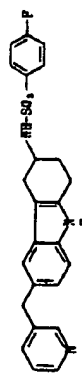


【0116】 表題の化合物を後に示す実施例Iの方法と同様に製造した。
【0117】 Rf=0.59 (トルエン：酢酸エチル=1:4)
実施例XV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-フル

15) オロ-9-[2-(5-テトラゾリル)-エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0118]
[化29]



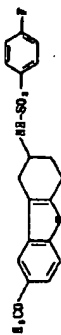
10 【0119】 表題の化合物を後に示す実施例XXIVの方法と同様に製造した。
【0120】 Rf=0.60 (シクロヘキサン：酢酸エチル=10:1)
実施例XXV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-(3-ピリジルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール塩酸塩
[0121]
[化30]



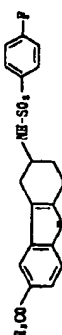
【0122】 実施例I Vからの化合物4.66g (23.4ミリモル) をエタノール96ml及び濃硫酸5ml中で4-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド)-シクロヘキサノン (ドイツ国特許公開第3,631,824号参照) 6.25g (23.4ミリモル) と共に濃硫酸で8時間加熱させた。次に混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウム溶液を用いて中和し、そして酢酸エチルを用いて抽出した。有機物を濃縮ナトリウムを用いて乾燥し、ロータリーエバポレータで濃縮し、そして残留物を高真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、メルク40~63μm、酢酸エチル：トルエン=最初1:2、次に1:1、最後に2:1)後、再結晶された生成物7.5gが得られ、このものをシクロヘキサンに溶解し、そして塩化水素ガスを吸い込んでその塩酸塩に添加した。混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、そして残留物をエタノール/石炭エーテル(30~50℃)と共に十分攪拌した。吸引濾過及び高真空中での乾燥後、生成物6.87g (14.6ミリモル) が得られた。

【0123】 TLC (酢酸エチル：トルエン=4:1) Rf=0.55
表2に示す化合物は実施例XXVと同様に製造すること
ができた：
【0124】
[表2]

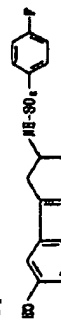
1) 実施例XII
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-メ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0109]
[化26]



10 【0110】 表題の化合物を後に示す実施例XVIの方法と同様に製造した。
【0111】 Rf=0.32 (トルエン：酢酸エチル=4:1)
実施例XVII
9-(2-シアノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0112]
[化27]

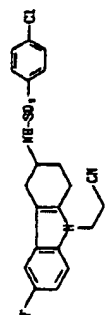


【0113】 表題の化合物を後に示す実施例XIVの方法と同様に製造した。
【0114】 Rf=0.22 (トルエン：酢酸エチル=4:1)
実施例XV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-ヒドロキシ-9-(2-カルボキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0115]
[化28]

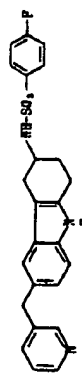


【0116】 表題の化合物を後に示す実施例Iの方法と同様に製造した。
【0117】 Rf=0.59 (トルエン：酢酸エチル=1:4)
実施例XV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-フル

15) オロ-9-[2-(5-テトラゾリル)-エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0118]
[化29]

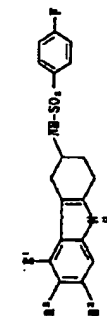


10 【0119】 表題の化合物を後に示す実施例XXIVの方法と同様に製造した。
【0120】 Rf=0.60 (シクロヘキサン：酢酸エチル=10:1)
実施例XXV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-(3-ピリジルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール塩酸塩
[0121]
[化30]



【0122】 実施例I Vからの化合物4.66g (23.4ミリモル) をエタノール96ml及び濃硫酸5ml中で4-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド)-シクロヘキサノン (ドイツ国特許公開第3,631,824号参照) 6.25g (23.4ミリモル) と共に濃硫酸で8時間加熱させた。次に混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウム溶液を用いて中和し、そして酢酸エチルを用いて抽出した。有機物を濃縮ナトリウムを用いて乾燥し、ロータリーエバポレータで濃縮し、そして残留物を高真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、メルク40~63μm、酢酸エチル：トルエン=最初1:2、次に1:1、最後に2:1)後、再結晶された生成物7.5gが得られ、このものをシクロヘキサンに溶解し、そして塩化水素ガスを吸い込んでその塩酸塩に添加した。混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、そして残留物をエタノール/石炭エーテル(30~50℃)と共に十分攪拌した。吸引濾過及び高真空中での乾燥後、生成物6.87g (14.6ミリモル) が得られた。

【0123】 TLC (酢酸エチル：トルエン=4:1) Rf=0.55
表2に示す化合物は実施例XXVと同様に製造すること
ができた：
【0124】
[表2]



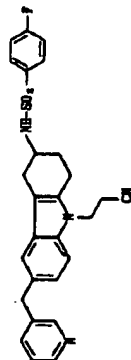
実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
XXVI	H	H	-CH ₂ -	H	0.25 a)
XXVII	H	H	-CH ₂ -	H	0.55 b)
XXVIII	H	H	-CH ₂ -	H	0.35 c)
XXIX	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -	H	0.40 c)
XXX	H	H	-(CH ₂) ₂ -	H	0.42 c)
XXXI	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -	H	0.41 c)
XXXII	H	H	-CH ₂ -	H	0.24 c)

Isolated mixtures:

- a) 酢酸エチル：トルエン=1:1
b) 酢酸エチル：トルエン=4:1
c) 酢酸エチル：トルエン=2:1

【0125】 実施例XXIV

9-(2-シアノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド)-6-(3-ピリジルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0126]
[化31]



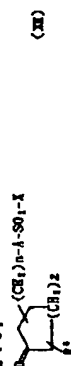
【0127】 実施例XXIVからの化合物4.95g (10.5ミリモル) をジメチルホルムアミドp.a.100mlに溶解し、水酸化ナトリウム(20%水溶液)で中和(0.693g (23.1ミリモル) を用いて)で中和し、次に高真空中でアクリロニトリル1.5ml

(2.8ミリモル) と反応させた。反応は2時間後に不完全であり、従って水酸化ナトリウム0.71g (2.4ミリモル) 及びアクリロニトリル0.7ml (10.6ミリモル) を加え、反応は1時間後に進行し、完了した。水を加え、そして混合物を酢酸エチルを用いて抽出し、不溶成分はアクリロニトリル/シリカゲルを用いて乾燥し、有機物を水で洗浄し、炭酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして高真空中で除去した(シリカゲル60、メルク、40~60μm、酢酸エチル：トルエン=4:1)。
【0128】 TLC (酢酸エチル：トルエン=4:1) Rf=0.46
表3に示す化合物は実施例XXIVと同様に製造した：
【0129】
[表3]

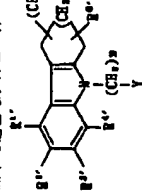
中、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (X11)

【0175】

【化48】



【0176】式中、z、n、A、R¹及びXは上記の意味を有する。のシクロアルカンシルポニアミドと反応させ、酸 (Y=COOH) の製造の場合、エステルまたはシアノ基を常法により加水分解し、エステル (Y=C1) ~C1-アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニルの製造の場合、酸を常法により適当ならば触媒の存在下にて、適当ならば不活性溶媒中で適当なアルコール



【0178】式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は上記の意味を有するが、式-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-Dの基は表わす。Aは高-NH-を被わし、そしてm、Y、X及びzは上記の意味を有する。の化合物中に導入し、式-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-Dの基を常法により、例えば酸または炭電子芳香族環により導入し、そして適当ならばカルボニル基を常法によりメチレン基に還元し、酸 (Y=COOH) の製造の場合、エステルを常法により加水分解し、エステル (Y=C1) ~C1-アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニルの製造の場合、酸を常法により加水分解し、適当ならば不活性溶媒中で適当なアルコールと反応させ、アミド及びアシルシルポニアミド (Y=-CONR¹R²、-CO-NHSO₂-R¹) の場合、エステルを直接反応させるか、または酸を通常の活性化後に適当ならば触媒の存在下にて一般式 (Xa) 及び (Xb) のアミンまたはスルポニアミドと反応させるかのいずれかであり、次に触媒を置換されたシクロアルカノ [b] -ジヒドロインドールスルポニアミドの場合、工程 [A]、[B] または [C] により製造される触媒置換されたインドールス

C 0 7 D 209/85

209/88

213/24

401/04

8829 -4C

8829 -4C

8829 -4C

8829 -4C

8829 -4C

8829 -4C

8829 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C

9051 -4C